

自己免疫疾患発症における活性化制御性T細胞（T-reg） 特異的細胞表面蛋白GARPの関与とその作用機構の解明

大阪大学 微生物病研究所 感染症学免疫学融合プログラム推進室 助教
藤田 敏次



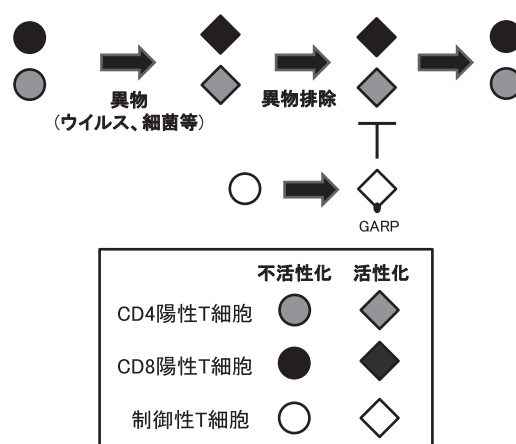
関節リウマチに代表される自己免疫疾患は未だ原因が不明なものが多く、厚生労働省の難治性疾患として指定されているものも少なくない。免疫システムは、通常、免疫細胞が体外からの病原菌やウイルス等の異物を認識・排除するシステムであるが、自己免疫疾患は、免疫細胞が自身の細胞・組織を異物として認識することが原因と考えられている。免疫システムにおいて重要な働きをしているのがT細胞であり、CD4陽性 T 細胞はサイトカインを分泌することで、他のT細胞の機能発現やB細胞の抗体生産を誘導し、CD8陽性T細胞はウイルスに感染した細胞や癌細胞を攻撃する。一方、これらT細胞の過剰な活性化は、自己細胞への過剰反応

に繋がり、その結果、自己免疫疾患が引き起こされると考えられる。近年の研究により、T細胞の1つである制御性T細胞（T-reg）がCD4陽性T細胞やCD8陽性T細胞といったT細胞の活性化を抑制することで、免疫システムの恒常性を維持することが報告されている（図1）。実際、T-reg分化・機能の異常によって自己免疫疾患や感染症に対する脆弱性が引き起こされる。また、近年では、T-regを移入することで、自己免疫疾患の治療を行う試みも検討されている。一方、T-regによる免疫抑制機構の詳細は完全に解明されているとはいいがたく、免疫システムの恒常性維持機構の解明および自己免疫疾患治療でのT-regの利用には、T-regによる免疫抑制機構を完全に解明する必要がある。

T-regは、CD4陽性 CD25陽性のリンパ球として同定された細胞集団であり、T-reg特異的転写因子Foxp3が必須である。実際、マウスのナイーブCD4陽性T細胞に抗原刺激とTGF- β を加えると、Foxp3の発現が誘導され、機能的なT-regが分化することが知られている。しかし、興味深いことに、ヒトの場合には、ナイーブ CD4陽性T細胞に抗原刺激とTGF- β を加えると、Foxp3の発現は誘導されるものの、免疫抑制能を持たないことが示されている。従って、少なくともヒトの場合には、Foxp3の発現と機能的なT-regの存在とが相関しないと考えられ、機能的T-regのより良いマーカーが求められてきた。

我々の研究グループは、これまでに、活性化T-reg特異的に細胞表面に発現する蛋白質としてGARPを同定した。試験管内で、GARPをナイーブCD4陽性T細胞に発現させると、T細胞受容体刺激による増殖やサイトカインの分泌が抑制された。また、T-regでGARPの発現を減少させると、T-regの抑制

図1 制御性T細胞による免疫システムの維持



制御性T細胞が正常に活性化・機能することで、エフェクターT細胞の過剰な活性化を制御している。

能が減弱した。これらの結果から、GARPがT-regの機能発現に重要な役割を果たしていることを明らかにしてきた。また、GARPの発現と、T-regの抑制能とは良く相関しており、GARPが他のT細胞サブセットで発現していないことから、GARPが機能的活性化T-regの特異的のマーカーであることを示してきた。これらの結果は、ヒト細胞を用いた試験管内での実験結果であるが、生体内での免疫反応や自己免疫疾患における機能的活性化 T-reg の動態を解明するために重要な知見である。

次に、生体内における活性化T-regによる免疫抑制機構を解明するため、T細胞特異的にGARPを強制発現させたトランスジェニックマウスと、CD4陽性T細胞特異的にGARP遺伝子を欠損させた遺伝子組み換えマウスを作製し、生体内でGARPがT-regの発生を介してどのように免疫システムの維持に関与するか解析した。まず、マウスの脾臓からT-reg集団を単離し、抗GARP抗体の反応性について調べた。その結果、マウスにおいても、活性化T-regにおいてGARPが発現していることを確認した（図2）。次に、T細胞特異的にGARPを強制発現させたトランスジェニックマウスを解析したところ、T-regの細胞数の上昇がみられた一方で、CD4陽性T細胞およびCD8陽性T細胞等のエフェクターT細胞の数が減少していた。興味深いことに、野生型に比べて、エフェクターT細胞の存在比率にも変化がみられた。これら結果から、生体内において、GARPの発現がT-regの分化を誘導し、その結果、エフェクターT細胞の分化が制御されることが示唆された。現在、CD4陽性T細胞特異的にGARP遺伝子を欠損させた組み換えマウスを解析中である。

今後、厚生労働省の難治性疾患として指定されている自己免疫疾患のモデルである、コラーゲン誘導関節炎マウス（悪性リウマチ）、実験的自己免疫脳脊髄炎マウス（多発性硬化症）および薬剤誘導腸炎マウス（炎症性腸疾患）を利用することで、GARPが自己免疫疾患発症にどのように関与するか解析を進めていきたい。本研究を続けることで、将来、GARPを標的としたT-regの機能制御を行うことで、自己免疫疾患の効果的な治療法の確立につなげていきたい。

最後になりましたが、本研究を遂行するにあたり多大なご支援を賜りました、（公財）難病医学研究財団関係者の方々に深く感謝いたします。

図2 活性化制御性T細胞でのGARPの発現

